

Επίδραση της CPAP στην αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια και ανθεκτική υπέρταση: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Χ. Βαρούνης¹
Β. Κατοή²
Κ. Θωμόπουλος¹
Δ. Λουκάς¹
Χ. Γράσσος³
Δ. Παπαδόπουλος⁴
Α. Μανώλης⁵
Θ. Μακρής¹

¹ Καρδιολογικό τμήμα,
Έλενα Βενιζέλου, Αθήνα
² Καρδιολογική τμήμα,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα
³ Καρδιολογική Κλινική Γενικού
Νοσοκομείου ΚΑΤ, Αθήνα
⁴ Καρδιολογική Κλινική,
Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα
⁵ Καρδιολογική Κλινική
Γ.Ν Ασκληπιείο Βούλας, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι η χρήση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (Continuous airway positive pressure, CPAP) που αποτελεί θεραπεία εκλογής σε μέτρια ή σοβαρή αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια (OSA, obstructive sleep apnea) μπορεί ωστόσο να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης αποτελεί η διαπίστωση εάν η CPAP έχει ευνοϊκή επίδραση στη συστολική και διαστολική υπέρταση σε ασθενείς με OSA και ανθεκτική υπέρταση.

Μέθοδοι: Οι πηγές αναζήτησης της παρούσας μετα-ανάλυσης αποτέλεσαν οι βάσεις δεδομένων PubMed, EMBASE and Cochrane Collaboration και οι μελέτες που συλλέχθηκαν ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και προοπτικές μελέτες παρατήρησης μέχρι τον Ιανουάριο του 2014. Σε όλες της μελέτες που συμπεριλήφθηκαν υπολογίστηκε η μέση διαφορά (Mean Difference, MD) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence Interval, CI) των δεδομένων της 24-h καταγραφής της αρτηριακής πίεσης, ως τελικό καταληκτικό σημείο της αποτελεσματικότητας της CPAP.

Αποτελέσματα: Μετά από έλεγχο 76 μελετών, 5 μελέτες με συνολικό αριθμό 359 ασθενών συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Πιο συγκεκριμένα, στις RCTs (3 μελέτες, n = 309 ασθενείς), υπήρχε μία μείωση στην 24-h μέση συστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) κατά -3,9 mmHg και στη 24-h μέση διαστολική ΑΠ κατά -3,4 mmHg με τη χρήση της CPAP σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [MD = -3,9 mmHg (95% CI = -7,1 to -0,8), p = 0,014 και MD = -3,4 mmHg (95% CI = -5,3 to -1,6), p < 0,001, αντίστοιχα]. Προσθέτοντας 2 προοπτικές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου (n = 50 ασθενείς) βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική ελάττωση στην 24-h συστολική ΑΠ και στην 24-h διαστολική ΑΠ σε σχέση με τα επίπεδα προ CPAP [MD = -4,6 mmHg (95% CI = -6,3 έως -2,9, p < 0,001 and MD = -2,9 mmHg (95% CI = -4,4 έως -1,3, p < 0,001, αντίστοιχα)].

Συμπεράσματα: Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και OSA, η χρήση της συσκευής CPAP φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες θα πρέπει να σχεδιαστούν ούτως ώστε να επιβεβαιωθεί η δράση της ΑΠ σε αυτούς τους ασθενείς.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανθεκτική Υπέρταση ορίζεται ως η αρτηριακή υπέρταση που παραμένει αρρυθμιστη παρά τη χρήση ≥ 3 αντιυπερτασικών

φαρμάκων στην ιδανική δοσολογία στις από τουλάχιστον 3 διαφορετικούς τύπους αντιυπερτασικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανόμενου ενός διουρητικού¹. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης παραμένει εν μέρει άγνωστος, ενώ οι διάφορες εκτιμήσεις διαφέρουν μεταξύ των μελετών. Πιο συγκεκριμένα, εκτιμήσεις επιπολασμού από τεταρτοβάθμια κέντρα υπέρτασης κυμαίνονται από 11 σε 38%^{2,3}, ενώ στη μελέτη Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), η οποία συμπεριέλαβε λιγότερο επιλεγμένο πληθυσμό, αναφέρθηκε ότι το 27% των ασθενών ήταν αρρυθμιστοι παρά τη χρήση τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων⁴. Ωστόσο, οι εκτιμήσεις του επιπολασμού φαίνεται να μην είναι ακριβείς, δεδομένου ότι οι περιπτώσεις ψευδοανθεκτικής υπέρτασης εξαιτίας πτωχής συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή δεν μπορούν εύκολα να αναγνωριστούν^{5,6}. Ασθενείς πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ανθεκτικής υπέρτασης είναι εκείνοι που έχουν προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη, υπνική άπνοια και χρόνια νεφρική νόσο^{7,8,9}.

Η αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται από διαλείποντα επεισόδια απόφραξης των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, που μπορούν να οδηγήσουν σε υποξία και διαταραχή του ύπνου. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει τη συσχέτιση της αποφρακτικού τύπου υπνικής άπνοιας και της υπέρτασης^{10,11,12}. Η αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αρρυθμιστη υπέρταση¹¹ και ο επιπολασμός της αποφρακτικού τύπου υπνικής άπνοιας είναι πολύ υψηλός (~83%) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση¹³.

Η χρήση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (Continuous airway positive pressure, CPAP) αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο αντιμετώπισης της αποφρακτικού τύπου υπνικής άπνοιας¹⁴ και μία τελευταία δημοσιευμένη κλινική μελέτη¹⁵ βρήκε ευνοϊκή επίδραση της χρήσης CPAP στην 24-ωρη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να μεταanalύσουμε τις υπάρχουσες μελέτες με σκοπό να εκτιμήσουμε την επίδραση της CPAP στην 24-ωρη Συστολική (ΣΑΠ) και Διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πηγές των μελετών και στρατηγική ανεύρεσής τους

Η μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε με βάση τις οδηγίες του PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses)¹⁶.

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Continuous positive airway AND hypertension AND (resistant OR refractory OR difficult-to-treat). Επίσης, αναζητήσαμε τις βάσεις EMBASE και Cochrane Collaboration με σκοπό να βρούμε επιπλέον μελέτες. Η αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες που δημοσιεύθηκαν στην Αγγλική γλώσσα μέχρι τις 25^η Ιανουαρίου 2014. Επίσης, αναζητήσαμε επιπλέον μελέτες από τις βιβλιογραφικές λίστες των μελετών.

Επιλογή μελετών

Συμπεριλάβαμε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες –συγκρίνοντας την επίδραση της CPAP στην Αρτηριακή Πίεση (ΑΠ) σε σχέση με τους ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή –καθώς και προοπτικές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου.

Κριτήρια επιλογής μελετών:

- 1) ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, οριζόμενη ως αρρυθμιστη υπέρταση παρά τη χρήση ≥ 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων από τουλάχιστον 3 διαφορετικές κλάσεις αντιυπερτασικών, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού·
- 2) ασθενείς με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας τουλάχιστον 15 στην έναρξη·
- 3) τουλάχιστον 10 ασθενείς·
- 4) τουλάχιστον 1 μήνα παρακολούθησης.

Ανασκοπήσεις, γράμματα στον εκδότη, ανασκοπήσεις, περιλήψεις συνεδρίων και μελέτες περίπτωσης (case reports) αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση.

Εξαγωγή δεδομένων

Η εξαγωγή δεδομένων πραγματοποιήθηκε από 2 ανεξάρτητους μεταξύ τους συγγραφείς (XB & BK). Διαφωνίες επιλύθηκαν μετά από συνεννόηση. Στη μελέτη των Pedrosa et al.¹⁷ επιπλέον δεδομένα ζητήθηκαν μετά από προσωπική επικοινωνία με τους συγγραφείς της μελέτης. Στη μελέτη των Logan et al.¹⁸, υπολογίσαμε την τυπική απόκλιση (SD) από το τυπικό σφάλμα (SE) ακολουθώντας

τον παρακάτω τύπο $SD = SE \times \sqrt{N}$.

Για τους σκοπούς της μετα-ανάλυσης καταγράψαμε τα παρακάτω δεδομένα:

- 1) Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων [αριθμός ασθενών, ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος (BMI), δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας, κλίμακα Epworth sleepiness scale (ESS), καρδιακή συχνότητα (παλμοί ανά λεπτό) και αντιυπερτασική αγωγή].
- 2) Κριτήρια εισαγωγής των ασθενών.
- 3) Κατά μέσο όρο χρήση της συσκευής CPAP (h/νύχτα).
- 4) 24-h μέση ΑΠ (mmHg).
- 5) 24-h μέση διαστολική ΑΠ (mmHg).
- 6) Ημερήσια συστολική ΑΠ (mmHg).
- 7) Ημερήσια Διαστολική ΑΠ (mmHg).
- 8) Νυχτερινή συστολική ΑΠ (mmHg).
- 9) Νυχτερινή διαστολική ΑΠ (mmHg).
- 10) Μέγιστη παρακολούθηση.

Καταληκτικό Σημείο

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της χρήσης CPAP στην 24-h καταγραφή της ΑΠ σε ασθενείς με αποφρακτικού τύπου υπνική άπνοια και ανθεκτική υπέρταση σε σύγκριση είτε με τη φαρμακευτική αγωγή ή με τα επίπεδα ΑΠ πριν τη χρήση της CPAP.

Εκτίμηση μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών

Η ποιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών εκτιμήθηκε με το Cochrane Collaboration Risk of Bias tool ενώ οι μελέτες παρατήρησης με την κλίμακα Newcastle-Ottava. Δεδομένου ότι οι μελέτες παρατήρησης ήταν χωρίς ομάδα ελέγχου ο μέγιστος αριθμός αστεριών στην κλίμακα Newcastle-Ottava scale ήταν 3 για την επιλογή, 0 για τη συγκρισιμότητα και 3 για την έκβαση. Επίσης, θέσαμε ως ρυθμό απώλειας ασθενών ίσο προς 10% ως όριο καθορισμού υψηλού κινδύνου συστηματικού σφάλματος. Δύο συγγραφείς (XB & BK) έκριναν τις μελέτες όσον αφορά στη ποιότητα. Διαφωνίες επιλύθηκαν μετά από συνεννόηση.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Υπολογίσαμε τη μέση διαφορά (mean differences, MD) της ΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακο-

λούθησης και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) χρησιμοποιώντας μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed-effects models). Η ετερογένεια εκτιμήθηκε με τη χρήση του I^2 statistic. Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης εκτιμήθηκε γραφικά με το διάγραμμα τύπου χοάνης και με τη δοκιμασία κατά Egger. Για την ανάλυση της διαφοράς της ΑΠ BP μεταξύ προ-CPAP και μετά-CPAP καταγραφής, ο συντελεστής συσχέτισης για την ομάδα της CPAP ($Corr_E$) υπολογίστηκε με βάση τον παρακάτω τύπο:

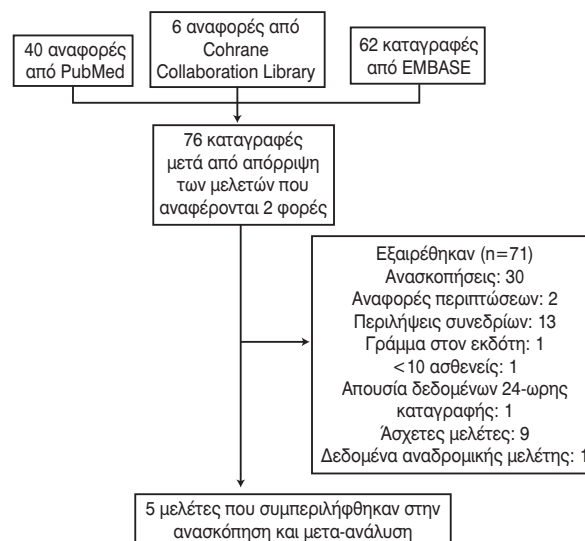
$$Corr_E = \frac{SD_{E0000}^2 + SD_{E00000}^2 - SD_{E00000}^2}{2 \times SD_{E0000} \times SD_{E0000}}$$

και ανάλογα για την ομάδα ελέγχου. Ο μέσος όρος για τους συντελεστές συσχέτισης χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες που δεν μπορούσε να υπολογιστεί^{15,18}. Στη μελέτη των Martínez-García MA et al. ο συντελεστής συσχέτισης υπολογίστηκε με βάση τον τύπο: $SE = (\text{upper limit} - \text{lower limit}) / 3/92$.

Το επίπεδο του 0,05 χρησιμοποιήθηκε για όλες τις αναλύσεις. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο λογισμικό Comprehensive Metaanalysis software (Biostat, Englewood, NJ).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το διάγραμμα ροής φαίνεται στην εικόνα 1. Πέντε μελέτες^{15,17,18,19,20} με ένα συνολικό αριθμό 359 ασθενών ικανοποίησαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής μελετών της μετα-ανάλυσης.

Χαρακτηριστικά μελετών

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά και ο σχεδιασμός όλων των συμπεριλαμβανόμενων μελετών. Εκ των 5 μελετών, τρεις μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες^{15,17,19} (RCT) (n=309) και δύο ήταν προοπτικές μελέτες χωρίς ομάδα ελέγχου^{18,20} (n=50). Όσον αφορά τα κριτήρια εισόδου των τυχαιοποιημένων μελετών, οι ερευνητές συμπεριέλαβαν ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση με ηλικιακά όρια 18-75 ετών¹⁵, 18-80 ετών¹⁹ και 30-60 ετών¹⁷. Στις προοπτικές μελέτες παρατήρησης χωρίς ομάδα ελέγχου, οι συγγραφείς δεν ανέφεραν οποιαδήποτε ηλικιακά όρια στα κριτήρια εισόδου ή αποκλεισμού της μελέτης^{18,20}. Στην πλειοψηφία των μελετών, οι ερευνητές απέκλεισαν ασθενείς με δευτεροπαθή αίτια ανθεκτικής υπέρτασης^{15,17,19,20}. Το εύρος της διάρκειας παρακολούθησης κυμάνθηκε από 2 μήνες^{18,20} έως 3^{15,19} or 6 μήνες¹⁷. Όλες οι μελέτες ή-

ταν από ένα κέντρο εκτός από μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη¹⁵.

Στους πίνακες 2 & 3 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών και η αντιυπερτασική θεραπεία, αντίστοιχα.

Όλες οι μελέτες παρουσίασαν παρόμοια μέση ηλικία ασθενών (δηλ., η μέση ηλικία κυμαινόταν από 57 σε 59,2 έτη), εκτός από μία μελέτη²⁰ στην οποία η μέση ηλικία ήταν ίση με 70,2 έτη. Σε όλες τις μελέτες, μελέτη ύπνου χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση του συνδρόμου της αποφρακτικού τύπου υπνικής άπνοιας και οι ερευνητές εκτίμησαν το δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας (AHI) ως αριθμό επεισοδίων ανά ώρα και ως κλίμακα ύπνου κατά Epworth (Πίν. 2). Αναφορικά με την αντιυπερτασική θεραπεία, ο μέσος/διάμεσος αριθμός αντιυπερτασικών φαρμάκων κυμάνθηκε από 3,4 έως 4 (Πίν. 3). Επίσης η μέση διάρκεια της χρήσης CPAP κυμάνθηκε 4,2 ώρες/νύχτα έως 6 ώρες/νύχτα.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μελετών.

Μελέτη/1 st Συγγραφέας (αναφορά#)	Έτος	Είδος Μελέτης	Κριτήρια εισόδου	Κριτήρια αποκλεισμού	CPAP ασθενείς, n	Ομάδα ελέγχου, n	Παρακολούθηση
<i>Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες</i>							
HIPARCHO ¹⁵	2013	Πολύ-κεντρική	Ανθεκτική Υπέρταση, ηλικία 18-75 έτη	Κύριες αιτίες ανθεκτικές υπέρτασης, συμπεριλαμβανόμενου τον πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, στένωση νεφρικών αρτηριών και νεφρική ανεπάρκεια	98	96	3 μήνες
Pedrosa RP και άλλοι ¹⁷	2013	Ένα κέντρο	Ανθεκτική υπέρταση χωρίς προηγούμενη διάγνωση υπνικής άπνοιας	>65 ετών ή <30 ετών και αίτια δευτεροπαθούς υπέρτασης	20	20	6 μήνες
Lozano L και άλλοι ¹⁹	2010	Ένα κέντρο	Ασθενείς 18-80 ετών με ανθεκτική υπέρταση	Ανατομικές ανωμαλίες των ανωτέρων αναπνευστικών οδών, ιστορικό πτωχής συμμόρφωσης και δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης, συμπεριλαμβανόμενης της νεφρικής ανεπάρκειας	38 ^S	37 ^S	3 μήνες
<i>Μελέτες παρατήρησης</i>							
Martínez-García MA και άλλοι ²⁰	2007	Προοπτική μελέτη κοορτής	Ανθεκτική Υπέρταση	Προηγούμενη θεραπεία CPAP, δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης, χρήση μ-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων ή συστηματικών κορτικοστεροειδών ή πτωχή συμμόρφωση του ασθενούς στην φαρμακευτική αγωγή	39	-	2 μήνες
Logan AG και άλλοι ¹⁸	2003	Προοπτική μελέτη κοορτής	Ανθεκτική Υπέρταση	Ασθενείς με υπέρταση «λευκής» μπλούζας, ιστορικό πτωχής συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή, φάρμακα που μπορούν να μεταβάλλουν τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, άλλα δευτεροπαθή αίτια υπέρτασης	11	-	2 μήνες

CPAP = Συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς (Continuous positive airway pressure)

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Μελέτη/1 ^{ος} Συγγραφέας (αναφορά [#])	Ομάδα	Ηλικία ±SD*, έτη	Άνδρες, %	BMI±SD* Kg/m ²	AHI±SD*, επεισόδια/h	Καρδιακή συχνότητα± SD [‡] , bpm	ESS±SD*	Baseline 24-h Συστολική ΑΠ±SD, mmHg	Baseline 24-h Διαστολική ΑΠ±SD, mmHg
<i>Τυχοποιημένες κλινικές μελέτες</i>									
HIPARCHO ¹⁵	CPAP	57.8±9.5	72.4	34.3±5.7	41.3±18.7	70.3±11.7	8.9±4.0	144.9±11.7	83.4±11.1
	Τυπική θεραπεία	58.2±9.6	64.6	33.6±6.9	39.5±19.2	73.3±11.1	9.3±4.0	143.5±13.2	82.6±10.0
Pedrosa RP και άλλοι ¹⁷	CPAP	57±2 [‡]	74.0	36 (31-41)**	36 (24-51)**	66±3 [‡]	12±1 [‡]	144.8±10.8 [#]	82.6±10.6 [#]
	Τυπική θεραπεία	55±2 [‡]	81.0	29 (27-33)**	28 (22-38)**	66±4 [‡]	9.0±1 [‡]	143.1±15.9 [#]	85.5±13.3 [#]
Lozano L και άλλοι ^{*19}	CPAP	59.2±8.7	75.9	30±4.3	59.79±19.71	NR	6.39±3.45	130.5±14.9	76.7±9.6
	Τυπική θεραπεία	59.2±10.9	62.9	31.5±5.6	46.78±21.43	NR	5.94±3.22	129.4±12.9	75.4±10.5
<i>Μελέτες παρατήρησης</i>									
Martínez-García MA και άλλοι ²⁰	CPAP	70.2±7.5	52	34.2±5	37.7±18.2	73±13	6.3±4.5	154.8±14	90±8.8
Logan AG και άλλοι ¹⁸	CPAP	57±2 [‡]	90.9	34.4±2.4 [‡]	36.6±6.6 [‡]	67.1±4.1 [‡]	-	147.2±3.3 [‡]	88.3±2.2 [‡]

BMI = Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index), AHI = Δείκτης άπνοιας-υπόπνοιας (Apnea-hypopnea index), ESS = κλίμακα ύπνου κατά Epworth, bpm = beats per minute, ΑΠ = Αρτηριακή Πίεση, CPAP = Continuous positive airway pressure, SD = Standard Deviation

[#] Μετά από επικοινωνία με τους συγγραφείς, [‡] εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά, ** Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

Πίνακας 3. Αντιυπερτασική θεραπεία.

Μελέτη/1 ^{ος} Συγγραφέας (αναφορά [#])	Ομάδα	Αριθμός αντιυπερτασικών, n	ACEI, %	ARB, %	CCB, %	Βήτα αναστολέας, %	Διουρητικό %	Αναστολείς υποδοχέων ρενίνης, %
<i>Τυχοποιημένες κλινικές μελέτες</i>								
HIPARCHO ¹⁵	CPAP	3.7±0.9	37	68	73	58	96.9	13
	Τυπική θεραπεία	3.9±0.9	39.6	66.7	71.9	56.3	93.7	8.3
Pedrosa RP και άλλοι ¹⁷	CPAP	4 (4-5)**	68	32	74	84	100	-
	Τυπική θεραπεία	4 (3-5)**	56	31	81	81	100	-
Lozano L και άλλοι ^{*19}	CPAP	3.41±0.57	-	-	-	-	100	-
	Τυπική θεραπεία	3.53±0.57	-	-	-	-	100	-
<i>Observational studies</i>								
Martínez-García MA et al. ²⁰	CPAP	3.64±0.7	30.3	69.7	66.7	54.5	94	-
Logan AG et al. ¹⁸	CPAP	NR	90.0	0	100	72.7	81.8	-

Οι τιμές είναι μέσοι όροι ±SD (Τυπική Απόκλιση) ή %

ACEI = αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARB = Αναστολείς των υποδοχέων II της αγγειοτασίνης, CCB = αναστολείς των διαύλων ασβεστίου; other abbreviations as in Table 1.

** Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος)

Αποτελεσματικότητα της χρήσης CPAP σε σχέση με την αντιυπερτασική αγωγή στις τυχοποιημένες μελέτες

24-ωρη Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ)

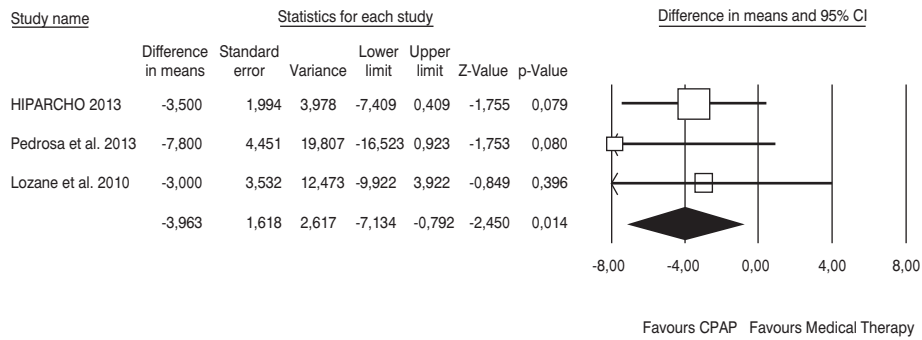
Στις τυχοποιημένες κλινικές μελέτες (n=309 ασθενείς), κατεγράφη μείωση της 24-ωρης μέσης ΣΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης -3,9 mmHg με τη χρήση CPAP σε σχέση με την αντιυπερτασική θεραπεία [(MD)= -3,9 mmHg (95% CI=-7,1 έως -0,8), p=0,014] (Εικ. 2a). Μη-στατιστική διαφορά κατεγράφη στην 24-ωρη ημερήσια ΣΑΠ [MD=-1,8 mmHg (95% CI=-5,0 έως 1,3,

p=0,257)] (Εικ. 2b). Επίσης κατεγράφη μία τάση μείωσης της 24ωρης νυχτερινής ΣΑΠ της CPAP σε σχέση με την αντιυπερτασική αγωγή, χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική [MD=-3,9 mmHg (95% CI=-8,3 έως 0,3, p=0,071)] (Εικ. 2c).

24-h Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ)

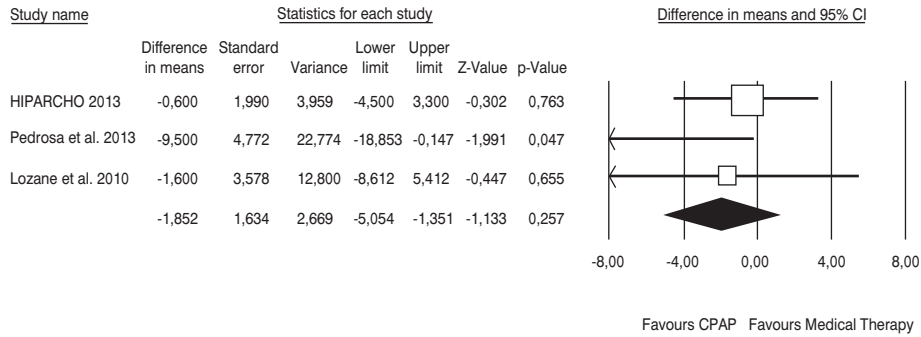
Κατεγράφη μείωση της 24-ωρης μέσης ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης με τη χρήση CPAP σε σχέση με την αντι-υπερτασική θεραπεία [Μέση Διαφορά (MD)= -3,4 mmHg (95% CI= -5,3 έως -1,6), p<0,001] (Εικ. 3a). Επίσης, υπήρξε μία μείωση στην 24-ωρη ημερήσια ΔΑΠ με

Change in Systolic Blood Pressure



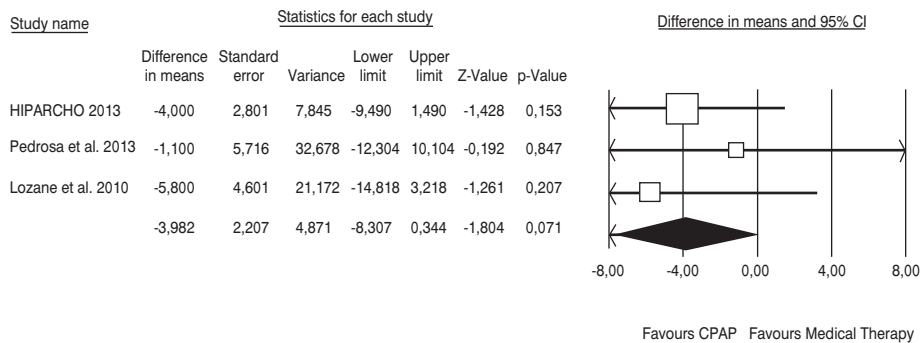
Εικόνα 2α. Επίδραση της CPAP στη Συστολική Αρτηριακή Πίεση.

Change in Daytime Systolic Blood Pressure



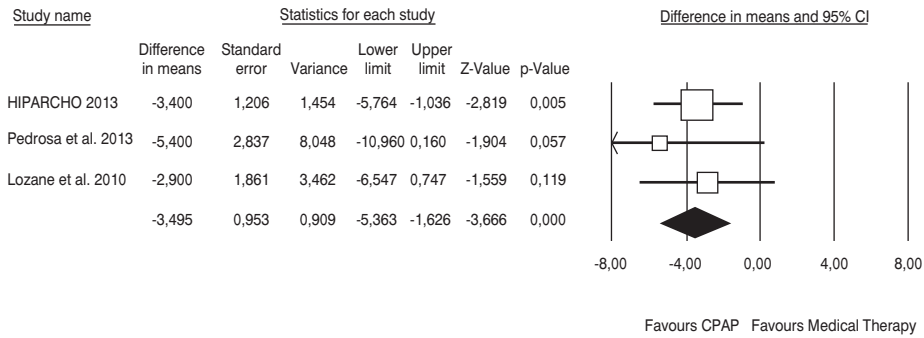
Εικόνα 2β. Επίδραση της CPAP στην ημερήσια Συστολική Αρτηριακή Πίεση.

Change in Nocturnal Systolic Blood Pressure



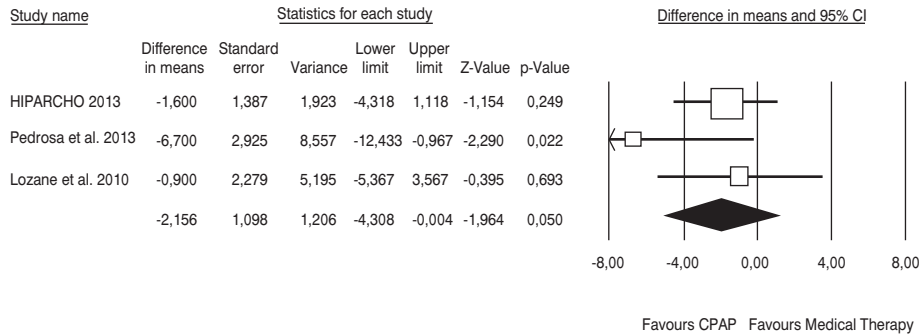
Εικόνα 2γ. Επίδραση της CPAP στη νυκτερινή Συστολική Αρτηριακή Πίεση.

Change in Diastolic Blood Pressure



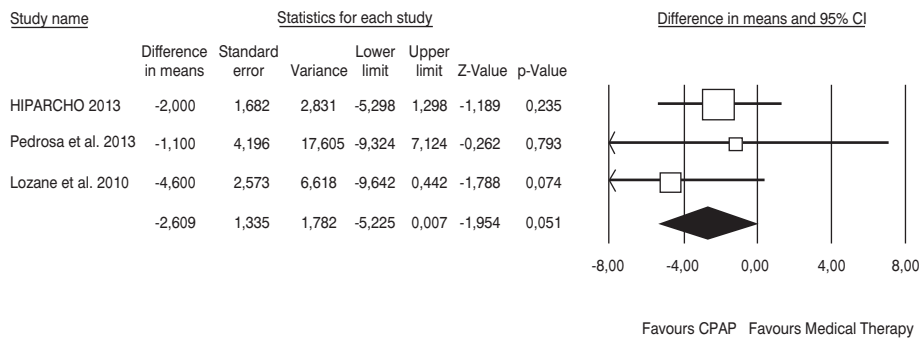
Εικόνα 3α. Επίδραση της CPAP στη Διαστολική Αρτηριακή Πίεση.

Change in Day-time Diastolic Blood Pressure



Εικόνα 3β. Επίδραση της CPAP στην ημερήσια Διαστολική Αρτηριακή Πίεση.

Change in Nocturnal Diastolic Blood Pressure



Εικόνα 3γ. Επίδραση της CPAP στη Νυχτερινή Διαστολική Αρτηριακή Πίεση.

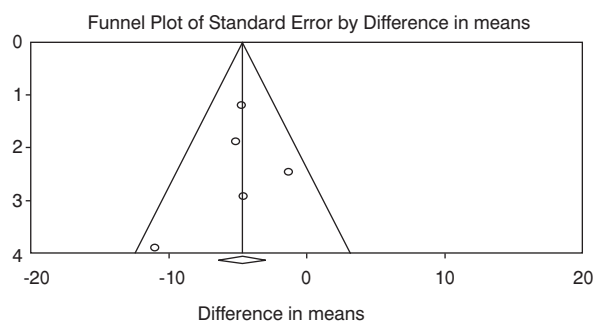
τη CPAP σε σχέση με την αντι-υπερτασική θεραπεία [MD=-2,1 mmHg (95% CI=-4,3 έως 0,0, p=0,05)] (Εικ. 3b). Παρομοίως, βρέθηκε μία μείωση στην 24-ωρη νυχτερινή ΔΑΠ σε σχέση με την αντι-υπερτασική αγωγή [MD=-2,6 mmHg (95% CI=-5,2 έως 0,0, p=0,05)] (Εικ. 3c). Σε όλες τις παραπάνω αναλύσεις δεν κατεγράφη σημαντική ετερογένεια ($I^2=0\%$, όλα τα p values > 0,05).

Επίδραση της CPAP στην αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε σχέση με αρχικές τιμές αρτηριακής πίεσης

24-ωρη Συστολική Αρτηριακή Πίεση (ΣΑΠ)

Στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας την ομάδα της CPAP μόνο- και στις μελέτες παρατήρησης χωρίς ομάδα ελέγχου (n=190 ασθενείς) κατεγράφη μία σημαντική μείωση στην 24-ωρη ΣΑΠ σε σχέση με τις αρχικές τιμές [MD=-4,6 mmHg (95% CI=-6,3 έως -2,9, p<0,001)]. Δεν κατεγράφη σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2=12,9$, p=0,331). Επίσης, κατεγράφη μία σημαντική μείωση τόσο στην ημερήσια ΣΑΠ [MD=-3,8 mmHg (95% CI=-5,6 έως -2,0, p<0,001)] όσο και τη νυχτερινή ΣΑΠ [MD=-5,9 mmHg (95% CI=-8,0 έως -3,8, p<0,001)] σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

Δεν παρατηρείται συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης από το διάγραμμα χοάνης (Εικ. 4). Επίσης αυτό επιβεβαιώθηκε και στατιστικά από τη δοκιμασία του Egger ($\beta_0 = -0,69$ with 95% CI=-4,7 to 3,3, p=0,622).



Εικόνα 4. Διάγραμμα χοάνης (funnel plot) για την εκτίμηση του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης.

24-h Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (ΔΑΠ)

Στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας την ομάδα της CPAP μόνο και στις μελέτες παρατήρησης χωρίς ομάδα ελέγχου (n=190 ασθενείς) κατεγράφη μία σημαντική μείωση στην 24-ωρη ΔΑΠ σε σχέση με τις αρχικές τιμές [MD=-2,9 mmHg (95% CI=-4,4 έως -1,3, p<0,001)]. Επίσης, κατεγράφη σημαντική μείωση στην ημερήσια ΔΑΠ [MD=-2,2 mmHg (95% CI=-3,2 έως -1,2, p<0,001)] και στη νυχτερινή ΔΑΠ [MD=-3,1 mmHg (95% CI=-4,3 έως -1,0, p<0,001)] σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μετα-ανάλυση, η οποία διερευνήσε την επίδραση της χρήσης CPAP στην ΑΠ σε έναν πληθυσμό ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια και ανθεκτική υπέρταση. Η μετα-ανάλυση δίνει ενδείξεις ότι η χρήση CPAP έχει ευνοϊκή επίδραση στην 24-ωρη καταγραφή της ΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε σύγκριση με την αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια και ανθεκτική υπέρταση.

Η ευνοϊκή επίδραση ήταν παρούσα τόσο στην 24-ωρη ΣΑΠ όσο και στην 24ωρη ΔΑΠ. Εντούτοις, φαίνεται ότι η CPAP έχει ευνοϊκή επίδραση μόνο στη νυχτερινή ΣΑΠ, αλλά όχι στην ημερήσια ΣΑΠ, ενώ η CPAP οδήγησε σε μείωση τόσο της νυχτερινής όσο και της ημερήσιας ΔΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι η επίδραση της CPAP ήταν πιο έντονη όταν προσθέσαμε τις μελέτες παρατήρησης χωρίς ομάδα ελέγχου, ωστόσο είναι γνωστό ότι οι μελέτες παρατήρησης είναι πιο επιρρεπείς σε συστηματικά σφάλματα επιλογής των ασθενών και ως εκ τούτου οι παρατηρηθείσες εκτιμήσεις μπορεί να υπερεκτιμούν την αληθινή εκτίμηση τα δράσης της CPAP.

Ερευνητές έχουν δείξει ότι η υπνική άπνοια είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΑΠ και πιο συγκεκριμένα ότι ασθενείς με δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας πάνω από 15 επεισόδια ανά ώρα φαίνεται να έχουν 2,89 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης (με 95% CI: 1.46-5.64) σε σχέση με εκείνους χωρίς επεισόδια¹¹. Επιπλέον, στον πληθυσμό των ασθενών με ανθεκτική υπέρταση ο επιπολασμός της αποφρακτικής υπνι-

κής άπνοιας φαίνεται να είναι υψηλός (~83%)¹³.

Σε μία τελευταία δημοσιευμένη μετα-ανάλυση²¹ που συμπεριέλαβε 1.948 patients, η CPAP συσχετίστηκε με μέτρια αλλά σημαντική μείωση της νυχτερινής και ημερήσιας ΣΑΠ και ΔΑΠ σε ασθενείς με υπνική άπνοια. Αν και η ευνοϊκή επίδραση της CPAP στη μείωση της ΑΠ έχει ξεκαθαριστεί, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να έχουν εξετάσει την επίδραση της CPAP στην καρδιαγγειακή θνητότητα.

Στην παρούσα μετα-ανάλυση η CPAP οδήγησε σε μέτρια ΣΑΠ ή ΔΑΠ της τάξεως των ~3-4 mmHg στο τέλος της χρονικής παρακολούθησης των ασθενών με υπνική άπνοια και ανθεκτική υπέρταση. Η μείωση αυτή πιθανόν να έχει επιπλέον ευνοϊκή επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάντα, δεδομένου ότι οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι ακόμα και μικρές μειώσεις στην ΑΠ οδηγούν σε σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας^{15,22}. Εντούτοις, η 24-ωρη μείωση της ΣΑΠ και ΔΑΠ με τη χρήση της CPAP μπορεί μόνο να εκληφθεί ως έμμεσος δείκτης μείωσης της καρδιαγγειακής θνητότητας. Από την άλλη μεριά, το δείγμα συμπεριέλαβε ασθενείς που θεραπεύονται με ≥3 αντιυπερτασικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένου διουρητικού, και ότι η επιπλέον μείωση της ΑΠ με τη χρήση της CPAP καθίσταται σημαντική στην καθημερινή κλινική πράξη, δεδομένου ότι οι ιατροί έχουν περιορισμένες επιλογές στη ρύθμιση της ΑΠ στις περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτική υπέρταση.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της υπνικής άπνοιας είναι πολυπαραγοντικός από τη φύση του. Ο αποκορεσμός οξυγόνου κατά τη διάρκεια των επεισοδίων άπνοιας/υπόπνοιας, η υποκείμενη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία πιθανόν να παίζουν κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη υπέρτασης στους ασθενείς με υπνική άπνοια. Μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία με CPAP βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία ελαττώνοντας την υποξία και την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος¹⁴ και ως εκ τούτου δύναται να χρησιμοποιηθεί ως ένα επιπλέον θεραπευτικό μέτρο στην ελάττωση τόσο της ΣΑΠ και της ΔΑΠ στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

Η δύναμη της παρούσας μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι είναι η πρώτη μετα-ανάλυση, που εξέτασε την επίδραση της CPAP στη μείωση της ΑΠ

σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Ωστόσο, η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς. Η μελέτη συμπεριέλαβε μικρό αριθμό τυχαιοποιημένων μελετών με 309 ασθενείς και ως εκ τούτου η εκτίμηση της επίδρασης της CPAP μπορεί να επηρεαστεί από τους μεθοδολογικούς περιορισμούς της κάθε μελέτης. Επίσης, όταν συμπεριλήφθηκαν 2 μελέτες προοπτικές μελέτες παρατήρησης με 50 ασθενείς η επίδραση της CPAP στη μείωση της ΑΠ ήταν μεγαλύτερη, αλλά δεδομένου ότι οι μελέτες παρατήρησης έχουν περιορισμένη μεθοδολογική εγκυρότητα και η επίδραση της μείωσης της ΑΠ μπορεί να υπερεκτιμάται. Τέλος, η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ήταν σχετικά περιορισμένη και πιο συγκεκριμένα στην πλειοψηφία των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (66%), ο χρόνος παρακολούθησης ήταν μόλις 3 μήνες, ενώ στις προοπτικές μελέτες παρατήρησης ήταν λιγότερο από 3 μήνες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση και αποφρακτική υπνική άπνοια, η χρήση της CPAP φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στην ΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες θα πρέπει να σχεδιαστούν ούτως ώστε να επιβεβαιώσουν την κλινική σημαντικότητα της χρήσης CPAP σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση.

SUMMARY

Varounis Ch, Katsi V, Thomopoulos K, Loukas D, Grassos Ch, Papadopoulos D, Manolis A, Makris Th. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. Arterial Hypertension 2014; 23: 9-19.

Background: Recent studies suggest that continuous positive airway pressure (CPAP) as a treatment of choice of moderate or severe obstructive sleep apnea (OSA) could be also an effective treatment in patients with resistant hypertension. The aim of the study was to determine whether CPAP have effect on systolic and diastolic pressure in patients with OSA and resistant hypertension.

Methods: PubMed, EMBASE and Cochrane

Collaboration of randomized controlled trials (RCTs) and longitudinal studies up to January 2014 were the data sources of the meta-analysis. In all included studies we calculated the Mean Difference (MD) with 95% Confidence Interval (CI) of 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring data as an endpoint of CPAP effectiveness.

Results: After reviewing 76 studies, we included 5 eligible studies with 359 patients. More specifically, in randomized controlled studies (3 studies, n=309 patients), there was a reduction in 24-h mean systolic BP of -3.9 mmHg and in 24-h mean diastolic BP of -3.4 mmHg with CPAP versus medical therapy during follow-up [MD= -3.9 mmHg (95%CI=-7.1 to -0.8), p=0.014 and MD= -3.4 mmHg (95%CI=-5.3 to -1.6), p<0.001, respectively]. Adding 2 uncontrolled longitudinal studies (n=50 patients) we found a significant reduction in 24-h systolic BP and in 24-h diastolic BP compared to pre-CPAP levels [MD=-4.6mmHg (95%CI=-6.3 to -2.9, p<0.001 and MD=-2.9 mmHg (95%CI=-4.4 to -1.3, p<0.001, respectively)].

Conclusions: In patients with resistant hypertension and OSA, CPAP treatment seems to have a favorable effect on BP. Large RCTs should be designed to confirm the potential clinical significance of this finding.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. American Heart Association Professional Education Committee Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008 Jun 24; 117(25): e510-26.
2. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18: 619-626.
3. De Nicola L, Borrelli S, Gabbai FB, et al. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with nondialysis chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 58-67.
4. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393-404.
5. de Oliveira-Filho AD, Costa FA, Neves SJ, de Lyra Junior DP, Morisky DE. Pseudoresistant hypertension due to poor medication adherence. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 11. pii: S0167-5273(14)00041-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.181
6. Schmieder RE, Volpe M, Waeber B, Ruilope LM. A guide for easy- and difficult-to-treat hypertension. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 4. pii: S0167-5273(13)02337-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.125.
7. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
8. Sander GE, Giles TD. Resistant hypertension: concepts and approach to management. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13: 347-55.
9. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403-19.
10. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
11. Peppard PE, Young T, Palta M. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
12. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320:479-82.
13. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001 Dec; 19(12): 2271-7.
14. Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GY. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2010 Feb 18; 139(1): 7-16.
15. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, et al. Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Dec 11; 310(22): 2407-15. doi: 10.1001/jama.2013.281250.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21; 6(7): e1000097.
17. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, et al. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest*. 2013 Nov; 144(5): 1487-94.
18. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J*. 2003 Feb; 21(2): 241-7.
19. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010 Oct; 28(10): 2161-8.
20. Martínez-García MA, Gómez-Aldaraví R, Soler-Cataluña JJ, et al. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J*. 2007 May; 29(5): 951-7.

21. *Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP.* The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8(5): 587-596.
22. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003; 289(19): 2560-2572.